



## Evolução temporal da densidade volumétrica mamária de mulheres brasileiras, baseada em imagens mamográficas

Gabriel Saron\*, Alessandra Tomal  
Instituto de Física Gleb Wataghin

**Abstract**— Breast cancer is the most common cancer in women, except for skin cancers. Mammography still is the most recommended for screening and early detection of the breast cancer. The volumetric breast density (VBD) is a factors that have been received most attention by academic studies, since its affects image quality and also is considered an important risk factor associated to development of the disease. The main purpose of this study was to analyze, from a quantitatively perspective, the time evolution of the volumetric breast density among Brazilian women using mammographic images and the automatized software Volpara®. Based on this data, different correlations of age, anatomic parameters were tracked focusing in time evolution aspect. Individual analysis was also made for specific cases, using the original images for better understanding. The results shown that VBD decreases in function of age. However, for the period evaluated, no differences on VBD were observed for women who undertaken more than one exame, except for some specific cases.

**Index Terms**— Breast cancer, mammography, volumetric breast density, medical physics.

**Resumo**— O câncer de mama é o tipo dessa doença mais comum em mulheres, excluídos os tumores de pele não melanoma. A mamografia é o exame mais indicado para o rastreamento e diagnóstico precoce dessa doença. A densidade volumétrica mamária (VBD) é um dos fatores que tem ganhado destaque em estudos científicos sobre o câncer de mama, uma vez que é associado com uma menor sensibilidade do exame mamográfico, além de ser um dos fatores associados ao risco da doença. Neste estudo analisou-se, do ponto de vista quantitativo, a evolução temporal da densidade volumétrica mamária de mulheres brasileiras com uso do do software automatizado Volpara® na análise de imagens mamográficas. Traçaram-se correlações de diferentes parâmetros anatômicos e etários com foco na evolução da densidade mamária com o tempo. Foram feitas análises individuais da evolução de casos específicos, recorrendo-se às imagens das pacientes para melhor detalhamento. Os resultados mostraram que o VBD decresce em função da idade das mulheres. Entretanto, para o período estudado, não se observaram variações significativa da VBD ao longo dos anos para mulheres que realizaram mais de um exame de mamografia.

**Palavras Chave**— Câncer de mama, mamografia, densidade volumétrica mamária, Física médica.

### I. INTRODUÇÃO

Em decorrência do elevado número de novos casos todos os anos [1], o câncer de mama tem se tornado cada vez mais objeto de estudo da comunidade científica em pesquisas médicas e multidisciplinares. A mamografia é o exame mais amplamente utilizado no rastreamento para a detecção precoce do câncer de mama. Entretanto, a sensibilidade do exame mamográfico pode ser afetada por diversos fatores, tais como parâmetros anatômicos da mama (espessura e composição) [2], parâmetros

de exposição e compressão da mama, fazendo com que o exame tenha de 20-30% de falsos negativos [3].

A densidade volumétrica mamária (volume relativo de tecido glandular) é um dos principais fatores que afetam a sensibilidade da mamografia [4]. Ao mesmo tempo, sabe-se que a densidade da mama (chamada de VBD, do inglês 'volumetric breast density') também é um importante fator associado ao risco do câncer de mama [5], atrás somente da alteração do gene BRAC e do fator de idade.

A densidade mamária muda com a idade devido a substituição de tecido glandular por adiposo após a menopausa [6]. Entretanto, não é bem estudado se os métodos quantitativos de determinação da densidade, são sensíveis às pequenas variações com a idade da mulher que realiza diversos exames de mamografia ao longo de sua vida.

Este trabalho tem como principal objetivo estudar a evolução temporal da densidade mamária de mulheres que realizaram mais de um exame de mamografia com o passar do tempo.

### II. METODOLOGIA

#### A. Imagens mamográficas

Foram analisadas imagens mamográficas anonimizadas de 12.507 pacientes no Instituto de Radiologia (INRAD) do Hospital das Clínicas da USP no período de 2013 a 2018. Imagens de 11.385 pacientes foram adquiridas usando o equipamento Senographe DS (GE), enquanto imagens de 2.108 foram adquiridas com o equipamento Selenia Dimensions (Hologic). Com respeito à evolução temporal, foram analisadas 4.610 imagens de 2.152 mulheres que realizaram mais de um exame de mamografia. O projeto conta com aprovação do comitê de ética em pesquisa (CAAE 47878315.2.0000.5404).

#### B. O software Volpara

O cálculo de densidade mamária (VBD) foi realizado através do software Volpara (Volpara 1.4.3, Matakina Technology, New Zealand), que conta com um modelo físico intrínseco. O software faz um rastreamento da variação no valor de pixel correspondente ao tecido adiposo e fibroglandulares. Cada pixel  $(x, y)$  da imagem mamográfica digital é associado a uma espessura relativa de tecido glandular ( $h_d$ ), quando comparado com um ponto referência definido em uma região correspondentemente por tecido adiposo. A espessura relativa ao tecido glandular em cada pixel é determinada pelo software baseando-se na equação 1 [7]:

$$h_d = \frac{\ln P(x, y)/P_a}{\mu_a - \mu_g} \quad (1)$$

Onde,  $\mu_a$  e  $\mu_g$  são os coeficientes atenuação linear dos tecidos adiposos e os tecidos glandulares, respectivamente, e  $P(x, y)$  é o valor de pixel, e  $(P_a)$  é um valor de pixel referência em um pixel exclusivamente de tecido adiposo.

O volume total de tecido fibroglandular foi calculado por meio da integração da espessura de tecido glandular em cada pixel, em toda área da imagem. O volume total da mama foi calculado pelo produto entre a área da mama em pixels e a espessura da mama comprimida. Por fim, a VBD é determinada pela razão entre os volume de tecido fibroglandular e o volume total da mama. A área de contato da mama também foram calculada usando o software Volpara.

### C. Cabeçalho DICOM

Informações complementares das imagens mamográficas foram extraídas do cabeçalho DICOM, tais como espessura da mama comprimida, a idade da paciente, a data de realização do exame e o equipamento usado em cada exame.

### D. Análise de dados

As avaliações dos dados extraídos das imagens e análises estatísticas foram realizadas utilizando o software matemático MatLab vR2018a.

## III. RESULTADOS

### A. Perfil populacional

As principais características da população estudada (idade das pacientes, espessura de mama comprimida, volume total da mama e densidade volumétrica) estão representados na Tabela I. Observa-se que o maior número de exames de mamografia são realizados para pacientes com mais de 40 anos, idade recomendada para o início do rastreamento do câncer de mama [8]. Uma grande variabilidade foi observada na espessura e volume da mama. Para o volume total e o VBD, o valor médio apresentou grande diferença em relação à mediana, resultante da forma assimétrica da distribuição dos valores desses parâmetros.

TABELA I  
DADOS DOS HISTOGRAMAS POPULACIONAIS

Parâmetro Avaliado	Média $\pm \sigma$	Mediana	1 <sup>o</sup> - 3 <sup>o</sup> Quartis
Idade [anos]	55 $\pm$ 11	54	47 - 62
Espessura da mama [mm]	5,7 $\pm$ 1,5	5,8	4,7 - 6,7
Volume total [mm <sup>3</sup> ]	892,5 $\pm$ 543,4	787,52	502,80 - 1165,25
VBD [%]	9,5 $\pm$ 6,4	7,41	4,87 - 11,97

A figura 1 mostra um exemplo da variação da densidade volumétrica mamária com a faixa etária das mulheres que realizaram o exame no equipamento Senographe DS (Hologic). A densidade volumétrica mamária decresce em função da idade até 60-69 anos, permanecendo aproximadamente constante após essa idade. Mulheres com idade inferior a 30 anos apresentaram medianas de VBD próximo dos 13%, enquanto que para as mulheres entre 60 e 69 anos, a mediana passa a ser aproximadamente 5%.

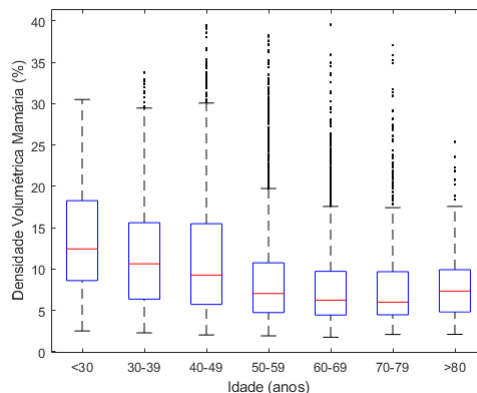


Fig. 1. Densidade Volumétrica Mamária em função da idade das mulheres.

### B. Evolução temporal

Para o estudo de evolução temporal da VBD as informações das pacientes com mais de um exame registrado foi feito em função do dias percorridos entre exames.

A Figura 2 apresenta a evolução da densidade volumétrica mamária relativa (razão entre os valores obtidos no primeiro e no segundo exame) na forma de *boxplot* em função do intervalo de tempo entre a realização destes exames. Observa-se que a mediana da VBD relativa se manteve aproximadamente constante próximo de 1, mostrando que, de forma geral, não houve mudanças significativas na VBD das mulheres entre os exames analisados. Essa tendência foi observada mesmo para aqueles exames realizados com mais de 3 anos (aproximadamente 1095 dias) de intervalo. Na figura 2 nota-se *outliers*, representados pelos pontos, nos quais observa-se variações de densidade volumétrica mamária superiores a 1,5 vezes.

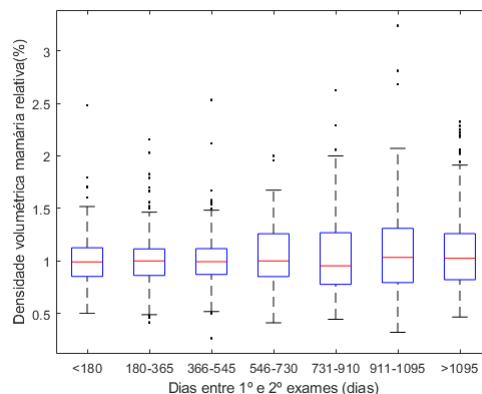


Fig. 2. *Box-plot* da densidade volumétrica mamária relativa entre o primeiro e segundo exame em função dos dias entre eles

### C. Estudo de casos individuais

Embora de forma geral observa-se-se constância na VBD relativa próxima a 1, existem 7 casos nos quais a VBD relativa foi próxima ou superior a 2,3, mostrando discrepância de valores entre o primeiro e segundo exame, sugerindo uma análise mais detalhada desses casos.

TABELA II  
DADOS DE PACIENTES QUE APRESENTARAM VARIAÇÃO DE VBD RELATIVO ACIMA DE 2,3

Caso	1ºExame				2ºExame			
	Idade [anos]	Espessura [cm]	VBD [%]	Sistema	Intervalo [dias]	Espessura [cm]	VBD [%]	Sistema
1	61	4,5	9,8	GE	88	4,4	24,3	GE
2	65	4,3	3,7	GE	1021	3,0	10,4	Hologic
3	41	6,8	7,9	GE	1039	2,8	25,6	Hologic
4	43	6,0	4,9	GE	935	4,2	11,4	Hologic
5	73	5,9	3,0	GE	385	5,2	7,6	GE
6	67	6,2	3,6	GE	818	7,2	9,2	Hologic
7	37	6,5	3,8	GE	918	2,5	10,2	Hologic

A Tabela II resume os resultados para sete pacientes que apresentaram densidade volumétrica mamária acima de 2,3 vezes maior no segundo exame em relação ao primeiro. Para comparação, foram incluídas informações como a idade da mulher, a espessura da mama comprimida, a densidade volumétrica mamária e o equipamento utilizado (sistema de mamógrafo) para cada um dos exames.

Observa-se que na maioria dos casos, com exceção dos casos 1 e 5, houve uma diminuição acentuada da espessura de pelo menos 40%. Ou seja, a diminuição da espessura da mama pode ser responsável pela grande variação da VBD. Dos casos selecionados, é importante notar que apenas os casos 1 e 5 realizaram os dois exames no mesmo equipamento. Por último, a Tabela II que, com exceção do caso 1, a idade da mulher é alterada entre os exames consecutivos uma vez que o intervalo entre os dois exames é de 2 ou 3 anos.

Para analisar detalhadamente as diferenças das respostas do software entre exames, o caso 7 foi escolhido em decorrência das informações interessantes observadas nas imagens mamográficas e do aumento substancial no volume total da mama.

### c.1. Caso 7

Trata-se de uma paciente que realizou os dois exames num intervalo de aproximadamente dois anos em dois sistemas diferentes. Os valores registrados de espessura da mama comprimida apresentou grandes variações: 6,5 cm no primeiro exame e 2,5 cm no segundo. Verifica-se também uma acentuada redução no volume total da mama, passando de 1200 cm<sup>3</sup> para aproximadamente 450 cm<sup>3</sup>, mas com volume de tecido fibroglandular aproximadamente constante entre os exames. Neste caso reforça-se a hipótese da realização de um procedimento cirúrgico, justificando a variação do volume e da VBD. Entretanto, nota-se que nas imagens adquiridas na projeção MLO no primeiro exame realizado no mamógrafo GE (Figura 3a), a mama não é mostrada em sua totalidade. Essas divergências são explicadas pelas diferentes dimensões dos detectores nos diferentes equipamentos, fazendo com que as imagens do primeiro exame não sejam adequadas para leitura do software Volpara, interferindo assim na confiabilidade dos resultados.

## DISCUSSÃO

A anatomia das mulheres sofre alterações com o aumento da idade de acordo com as mudanças biológicas, como por exem-

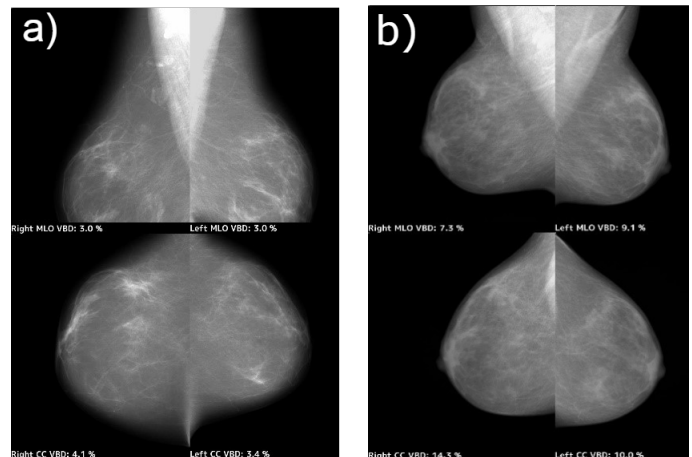


Fig. 3. As quatro imagens de um exame mamográfico (projeções CC e MLO, para as mamas direita e esquerda) adquiridas no: a) primeiro e b) segundo exame, combinados com os resultados do Volpara. Caso 7.

plo a variação da VBD evidenciada na Figura 2. No que diz respeito a mama, após o período da menopausa, sabe-se que tecidos fibroglandulares são repostos por tecidos adiposos [6], e espera-se que tais mudanças influenciem a VBD.

Contudo, baseado nos resultados deste trabalho é possível inferir que, para o grupo de mulheres estudadas, não houve alterações significativas na média da densidade volumétrica mamária durante o período no qual as imagens foram obtidas. O período de 2013 a 2018, pode ser insuficiente para se observar alterações individuais no VBD, uma vez que é estimada uma variação de 0,15% na VBD por ano de vida. Além disso, a idade das mulheres que realizaram o exame se faz muito importante. Seria necessário analisar um grupo de mulheres que realizaram exames dentro do intervalo estudado no período pré e pós menopausa, permitindo identificar e traçar as mudanças provenientes desse período.

Vale ressaltar que foram analisadas imagens mamográficas adquiridas em diferentes sistemas de imagens, cujas configurações podem impactar no processo de obtenção da imagem e, por consequência, na leitura feita pelo Volpara, como pode ser visto no estudo específico do caso 7 (Figuras 3a e 3b).

No que diz respeito aos casos individuais com grandes alterações de VBD, diversas variáveis, além de parâmetros anatômicos como a espessura e o volume, estão associadas ao cálculo de densidade volumétrica mamária. Faz-se de grande importância correlacionar os dados deste estudo com fatores pessoais e históricos de cada mulher, através da conexão das imagens mamográficas com o prontuário de cada uma das pacientes, permitindo uma análise completa que incluíse desde processos como intervenções cirúrgicas até casos de reposição hormonal [9], o que não foi possível no período de duração deste estudo.

#### IV. CONCLUSÃO

Por meio dos resultados e discussões do artigo, concluiu-se que a densidade volumétrica mamária decresce de forma geral com o aumento da idade das mulheres. Porém para o período no qual foi realizado o estudo, o Volpara não se mostrou sensível a variações do VBD ao avaliar mulheres com mais de um exame. Mesmo assim, o trabalho apresenta resultados interessantes que verificam a robustez do software Volpara e permitem avanços no processo de otimização de aquisição de imagens mamográficas e por consequência melhorias na detecção precoce do câncer de mama.

#### V. AGRADECIMENTOS

O autor Gabriel Saron agradece ao CNPq pela concessão da bolsa de Iniciação Científica. Os autores agradecem ao apoio financeiro das agências de fomento FAPESP e CNPq, e também aos Dr Ralph Highnam, Dr Ariane Chan e Dr Lisa Johnston da empresa Volpara Solutions Ltd, New Zealand, por fornecerem a licença do software Volpara™ Research 1.5.1 por um convênio de pesquisa e também pelo suporte técnico.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Marcelli de Oliveira Santos. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. *Revista brasileira de cancerologia*, 64(1):119–120, 2018.
- [2] Andréa Gonçalves de Freitas, Cláudio Kemp, Maria Helena Louveira, Sandra Maria Fujiwara, and Leandro Ferracini Campos. Mamografia digital: Perspectiva atual e aplicações futuras. *Radiologia Brasileira*, 39(4):287–296, 2006.
- [3] Kwan-Hoong Ng, Cheng-Har Yip, and Nur Aishah Mohd Taib. Standardisation of clinical breast-density measurement. *The Lancet Oncology*, 13(4):334–336, 2012.
- [4] Martin J Yaffe. Mammographic density. measurement of mammographic density. *Breast Cancer Research*, 10(3):209, 2008.
- [5] Norman F Boyd, Lisa J Martin, Martin J Yaffe, and Salomon Minkin. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast cancer research*, 13(6):223, 2011.

- [6] Celia Byrne, Catherine Schairer, John Wolfe, Navin Parekh, Martine Salane, Louise A Brinton, Robert Hoover, and Robert Haile. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 87(21):1622–1629, 1995.
- [7] Susie Lau, Kwan Hoong Ng, and Yang Faridah Abdul Aziz. Volumetric breast density measurement: sensitivity analysis of a relative physics approach. *The British journal of radiology*, 89(1066):20160258, 2016.
- [8] Laszlo Tabar, Gunnar Fagerberg, Hsiu-Hsi Chen, Stephen W Duffy, Charles R Smart, Adel Gad, and Robert A Smith. Efficacy of breast cancer screening by age. new results swedish two-county trial. *Cancer*, 75(10):2507–2517, 1995.
- [9] Carolyn M Rutter, Margaret T Mandelson, Mary B Laya, and Stephen Taplin. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *Jama*, 285(2):171–176, 2001.